

Pénfigo vulgar, reporte de un caso clínico

Estefhaníe Villalba Leiva¹, Jaime A. Benítez Kellendonk²,
Ana María Kellendonk³, William Portilla⁴

¹ RedMédica, Pontificia Universidad Católica del Ecuador - Médico Cirujana

² SOLCA, Pontificia Universidad Católica del Ecuador - Residente Asistencial

³ Hospital Un Canto a la Vida - Dermatóloga

⁴ Hospital Un Canto a la Vida - Patólogo Clínico

Correspondencia:

Estefhaníe Villalba Leiva – fito_estefy@hotmail.com

Recibido: 30/12/2013

Aprobado: 09/01/2015

RESUMEN

Introducción: el pénfigo vulgar es una enfermedad ampollosa, mucocutánea, poco frecuente, de base autoinmunitaria y de carácter grave, curso agresivo y evolución crónica, que requiere tratamiento continuo y sistemático para evitar su evolución letal. Se caracteriza por la aparición de ampollas intraepiteliales acantolíticas y costras con predilección por el cuero cabelludo, áreas de presión, axilas, ingle y mucosas.

Caso: en el presente artículo se describe el caso de un paciente con lesiones localizadas en el rostro y cuero cabelludo. Clínica e histológicamente fue diagnosticado como pénfigo vulgar. El tratamiento consistió en corticoides orales e inmunosupresores obteniéndose notable mejoría clínica en el paciente.

Palabras clave: pénfigo vulgar, corticosteroides, inmunosupresores.

ABSTRACT

Introduction: pemphigus vulgaris is a rare autoimmune blistering disease, characterized by an aggressive and chronic course, requiring continuous and systematic treatment to prevent lethal evolution. It is characterized by the appearance of intraepithelial acantholytic blisters and scabs with a predilection for the scalp, pressure areas, armpits, groin and mucous membranes.

Case study: in this article we present the case of a patient with localized lesions on the face and scalp, clinically and histologically was diagnosed as pemphigus vulgaris. Treatment consisted of oral corticosteroids and immunosuppressive treatment.

Key words: pemphigus vulgaris, corticosteroids, immunosuppressors.

INTRODUCCIÓN

El término “pénfigo” proviene del griego pemphix, que significa ampolla o burbuja y engloba un conjunto de enfermedades ampollas crónicas de origen autoinmunitario que afectan piel y mucosas.¹ Se caracterizan clínicamente por la presencia de ampollas, histológicamente por acantolisis e inmunológicamente por la presencia de IgG unida a la superficie celular de los queratinocitos y circulante contra la misma.²

Esta enfermedad poco frecuente, de curso agresivo, con brotes impredecibles de actividad,³ tiene lugar como consecuencia de una alteración genética, sin embargo, para su aparición es necesaria la intervención de otros factores exógenos tales como: drogas, agentes físicos, virus, entre otros.⁴

Existen múltiples variantes clínicas del pénfigo. Las dos formas fundamentales son el pénfigo vulgar (PV) y el pénfigo foliáceo, sin embargo han sido descritas nuevas entidades mucho más raras como son el pénfigo paraneoplásico, el pénfigo IgA y el pénfigo herpetiforme.³ En el presente artículo nos centraremos en el pénfigo vulgar, analizando su etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 56 años de edad, nacido y residente en Quito, sin antecedentes patológicos personales. Refiere que desde hace un mes presenta lesiones vesiculares en cara (Figura 1), motivo por el cual acude a facultativo quien diagnostica de herpes y envía tratamiento con aciclovir; al no presentar mejoría clínica acude a nuestro servicio donde al examen físico se evidencia vesículas rotas y lesiones amarillentas localizadas en región malar, frente y cuero cabelludo, (Figuras 2 y 3).

Figura 1. Les



Fuente: banco de fotos, casos clínicos
Dra. Ana María Kellendonk

Se decidió tomar una muestra para enviarla a estudio histopatológico que demostró la presencia de ampollas intraepidérmicas (Figura 3), por encima de la membrana basal, en el interior de la cual se aprecian queratinocitos sueltos, redondeados, flotando (Figura 4). El suelo de la ampolla está formado por una hilera de queratinocitos unidos a la membrana basal dando una imagen típica en “hilera de lápidas” (Figura 5), además de la presencia de un infiltrado inflamatorio en dermis.

Figura 2. Vesículas rotas con exudado inflamatorio.

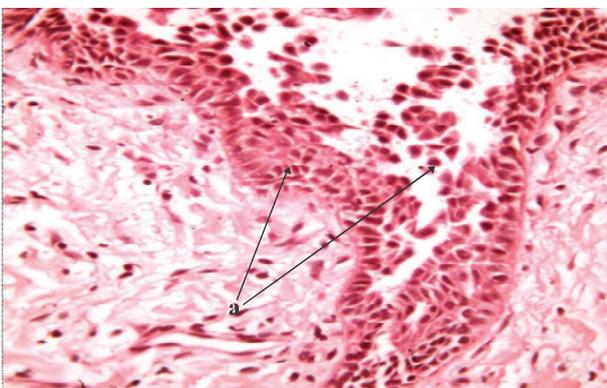


Fuente: banco de fotos, casos clínicos
Dra. A. Kellendonk.

Figura 3. Ampolla con acantosis (a), infiltrado mononuclear (b), y vasos sanguíneos (c).

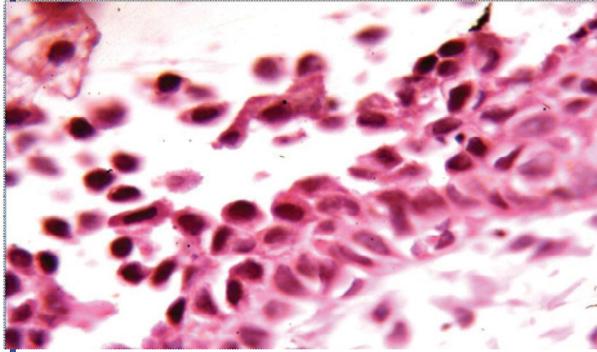


Fuente: banco de fotos, casos clínicos
Dr. William Portilla



Fuente: banco de fotos, casos clínicos
Dr. William Portilla

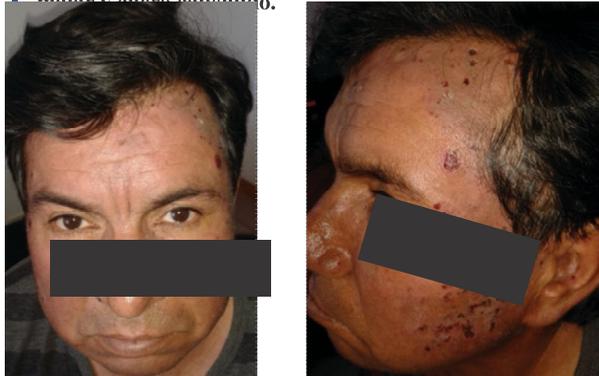
Figura 5. Piso de la ampolla conformado por estrato basal (a).



Fuente: banco de fotos, casos clínicos
Dr. William Portilla

Con estos hallazgos se determinó que el paciente presentaba Pénfigo Vulgar, se inició tratamiento con Prednisona 60 mg, disminuyendo 5 mg cada 3 semanas hasta llegar a 30 mg, además se adicionó Azatioprina para las lesiones nuevas. Con este tratamiento el paciente mejoró notablemente, sus lesiones desaparecieron y se mantuvo como tratamiento base Azatioprina 50 mg y Prednisona 5 mg, (Figuras 6 y 7).

Figuras 6 y 7. Disminución de las lesiones a nivel de región melanoconocabeludo.



Fuente: banco de fotos, casos clínicos
Dra. Ana María Kellendonk

DISCUSIÓN

El Pénfigo Vulgar es una enfermedad crónica ampollar intraepidérmica rara, que se presenta en piel y mucosas⁵ causada por la presencia de anticuerpos contra las moléculas de adhesión en la superficie celular de los queratinocitos.⁶

Es una patología de carácter grave, potencialmente mortal, donde factores, como la edad, forma clínica, superficie corporal comprometida, enfermedades concomitantes y dosis de esteroides requeridos para el control, son indicativos del curso y del pronóstico.²

El PV se observa preferentemente en la edad adulta y el mayor número de pacientes se encuentra entre la cuarta y sexta década de la vida.²

La prevalencia descrita es de 0,5 a 3,2 casos por 100.000 habitantes y la incidencia anual es de 0,1 a 0,5 casos por cada 100.000 habitantes.³

Es más frecuente entre los judíos y los originarios de la cuenca de Mediterráneo,² estos grupos étnicos con Pénfigo Vulgar tienen una mayor expresión de HLA-DRW4 (complejo HLA de clase II) que la población general.³

En Sudamérica el foliáceo es el más frecuente.¹ Afecta a hombres y mujeres en la misma.⁷

Los factores genéticos juegan un papel importante, así como factores exógenos: agentes físicos, virus, hormonas, alimentos y estrés, tiene un efecto detonante.⁷ Cualquier fármaco que posea un grupo activo tilo en su molécula se considera que puede inducir la aparición de este proceso, así como algunos agentes conocidos son las sulfonamidas, las penicilinas y los anticonvulsivantes.³ También se han descrito casos de Pénfigo asociado a otras enfermedades autoinmunes, como por ejemplo la artritis reumatoide, la miastenia grave, el lupus eritematoso y la anemia perniciosa.³

La característica patogénica del Pénfigo Vulgar es la formación de autoanticuerpos, principalmente IgG subclase 4, que reaccionan con la región amino terminal de las desmogleínas (Dsg) situadas en desmosomas de la superficie celular de los queratinocitos, sobre todo Dsg1 de 160 kDa y Dsg3 de 130 kDa.

Las inmunoglobulinas inhiben la función adhesiva de las Dsg, lo que desencadena varios eventos intracelulares como: cambios en la concentración de calcio intracelular y fosfocinasa C, estimulación de p58 proteincinasa mitógeno activada, regulación transcripcional y activación de las proteinasas, todo lo cual lleva al desensamble de desmosomas con la formación de ampollas.

La separación de queratinocitos también es causada por la activación de la apoptosis vía Fas-FaL y por los autoanticuerpos que bloquean los receptores de acetilcolina de los queratinocitos (AChR) y median la cohesión entre ellos.¹

Se han descrito otros autoantígenos en el PV como el receptor de acetilcolina $\alpha 9$, la penfaxina o anexina 31 que se encuentran en la superficie de los queratinocitos y podría funcionar como receptor para acetilcolina; la desmoplaquina que es una proteína desmosomal y otros. Los autoanticuerpos que se producen contra estos autoantígenos distintos a las desmogleínas también participan en la patogenia de la enfermedad.⁸

Aunque la patogenia del pénfigo está caracterizada por la producción de estos autoanticuerpos, es probable que la respuesta de la inmunidad celular también juegue un importante papel.

La asociación con moléculas de HLA clase II (DR4, DR14) va a facilitar la presentación de péptidos derivados de la desmogleína a clones específicos de linfocitos T CD4+, que segregan citoquinas Th2 (IL4, IL6, IL10), mediando estas en la producción de anticuerpos patógenos por las células B.

Dichos autoanticuerpos parecen influir en el fenotipo clínico del Pénfigo Vulgar, pues cuando abunda la antiDsg3 la afectación es predominantemente cutánea, mientras que ante la presencia de antiDsg3 y antiDsg1 hay mayor afección mucocutánea.¹ Existe evidencia que indica que los pacientes con Pénfigo Vulgar tienen alteraciones en la regulación de los linfocitos autorreactivos, lo que favorece la producción de autoanticuerpos.⁸

Con relación a la clínica es de destacar que aproximadamente el 75% de los PV se inician en la mucosa oral, siendo en un principio las lesiones ampollares de pequeño tamaño y asintomáticas, pero se rompen fácilmente debido a que poseen un techo muy delgado, dando lugar a erosiones dolorosas y sangrantes. Dentro de la cavidad oral las lesiones pueden localizarse en cualquier zona, si bien las sometidas a traumatismos por roce tales como la mucosa yugal, lengua, paladar y labio inferior son las áreas de mayor afectación.⁹

También pueden afectarse otras mucosas como la faringe, la nariz, la laringe, el esófago, la uretra, la vulva, el cérvix, el pene, el ano, el recto y la conjuntiva, aunque con mucha menor frecuencia y mayor gravedad.³

En la mayoría de los pacientes, la fase cutánea comienza 3 a 5 meses después de las lesiones mucosas.² Se manifiestan como ampollas sobre una piel normal o ligeramente eritematosa, localizadas en cualquier parte del cuerpo pero con mayor frecuencia en cuero cabelludo, cara y parte superior del tronco.³

Otros signos concomitantes incluyen la formación de nuevas ampollas junto con otras ya evolucionadas y ulceradas, expresando un carácter progresivo. Por lo tanto, podemos observar ampollas íntegras, ampollas en las que el techo de las mismas se está desprendiendo y aparece como una auténtica membrana de tejido organizado que se puede separar con una sonda; o pseudomembranas, que cubren erosiones, formadas fundamentalmente por un exudado inflamatorio que no constituye un tejido organizado que pueda separarse con un explorador.³

Los pacientes que presentan esta enfermedad, muestran toma importante del estado general, por las pérdidas hidroelectrolíticas, resultado de las extensas erosiones cutáneas y por la dificultad que tienen de ingerir alimentos, resultado de las lesiones bucales.

Además de esto, son frecuentes las complicaciones infecciosas sistémicas por penetración de gérmenes a través de las lesiones de la piel y por la susceptibilidad, causada por la acción inmunosupresora de su terapéutica. El paciente presenta sialorrea, disfagia, halitosis y es muy frecuente encontrar lesiones costrosas y hemorrágicas en cara interna de los labios.⁵

El diagnóstico se sospecha por la clínica y se confirma en la biopsia con la formación de una vesícula intraepitelial, acantolisis y a la presencia de células de Tzanck. En el estudio mediante inmunofluorescencia directa del tejido de la lesión en fresco se encuentran IgG o IgM y fragmentos del complemento en los espacios intercelulares.⁹

Un signo típico de la enfermedad es que al provocar presión en un área al parecer normal, origina la formación de una nueva lesión; este fenómeno se le llama Signo de Nikolsky y resulta de la separación de las capas superior y basal de la piel y mucosa.⁵

La tendencia actual en el manejo del Pénfigo es individualizar el tratamiento, siendo el objetivo final la supresión total.¹⁰ El enfoque inicial deberá considerar dos puntos esenciales, el estado general del paciente, incluyendo posible sepsis y la extensión de las lesiones ampollares, en especial si se han roto dejando superficies abiertas.¹¹

Antes de la introducción de los corticoides, estas enfermedades con frecuencia eran mortales debido al desequilibrio hidroelectrolítico o a infecciones sistémicas secundarias.⁹ Desde el advenimiento de los corticoides sistémicos, la mortalidad asociada con Pénfigo se ha reducido de 90% a 10% y ahora está generalmente relacionada con las complicaciones del tratamiento.¹²

Las guías para el manejo de Pénfigo Vulgar de la Asociación Británica de Dermatología recomiendan que los pacientes que presenten enfermedad leve reciban una dosis inicial de prednisolona de 40 a 60 mg/día, y en los casos más severos, de 60 a 100 mg/día. Si no responden dentro de una semana, la dosis puede incrementarse de un 50% a 100% hasta alcanzar el control de la enfermedad.¹³

La azatioprina es el inmunosupresor de primera línea mejor caracterizado y ahorrador de corticoides para el tratamiento de las enfermedades ampollares autoinmunes. La dosis recomendada es de 1-3 mg/kg/día y los niveles deben ser ajustados de acuerdo a los niveles de la actividad de la enzima tiopurina metiltransferasa.

Los eventos adversos ocurren en el 15-30% de los pacientes e incluyen hepatotoxicidad y mielosupresión. Además, puede provocar alopecia, exantemas y trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, pancreatitis).¹³

El mofetil micofenolato (MMF) es un agente relativamente nuevo para el tratamiento del Pénfigo Vulgar, en dosis de 2-2.5 g/día dividida en dos tomas asociado a prednisona. Su uso debería considerarse en casos recalcitrantes o cuando la azatioprina no puede ser utilizada. Además, tiene menos efectos adversos.⁷

El rituximab es un anticuerpo monoclonal inicialmente desarrollado para el tratamiento de procesos malignos asociados a células B, que se está utilizando cada vez más en enfermedades ampollares autoinmunes. Además, debido a la estrecha interacción entre células B y T, la depleción selectiva de células B demostró indirectamente un beneficio terapéutico en el Pénfigo por reducción de linfocitos T. Generalmente se indica asociado a corticoides.¹³

Se recomienda el uso de rituximab en infusión a dosis de 375 mg/m², semanal, durante 4 semanas; en los casos de Pénfigo Vulgar severo resistente a los tratamientos convencionales con corticoide sistémico e inmunosupresores.⁷

La base fundamental del tratamiento consiste en suprimir la producción de autoanticuerpos con el objetivo de curar las lesiones existentes, abortar los brotes de actividad de manera temprana y prevenir la aparición de lesiones nuevas.¹

CONCLUSIONES

- El Pénfigo es una enfermedad ampollosa autoinmune, rara, crónica y potencialmente fatal, que afecta piel y mucosas.
- Es de vital importancia el examen minucioso de las estructuras bucales para detectar de forma precoz esta enfermedad, ya que suele iniciarse en la cavidad oral antes de expresarse en el resto del organismo.
- El plan de trabajo será orientado a confirmar el diagnóstico, alejar los diagnósticos diferenciales, evaluar complicaciones posibles y enfermedades preexistentes y preparar al paciente para eventual terapia inmunosupresora. Los casos muy severos deben ser manejados por un equipo multidisciplinario capacitado con experiencia, que incluya enfermería, nutrición, psicología, asistencia social, además de las especialidades médicas necesarias usualmente bajo la dirección del dermatólogo.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Autora principal: recolección de información, análisis, desarrollo, corrección del artículo y definición de conclusiones.

Co-autor: recolección de los datos del paciente, rotulación de imágenes, apoyo en la redacción del artículo y contribución para las conclusiones.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

- Estefhanie Villalba Leiva, Médico Cirujana de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Trabaja en RedMédica, Coordinadora de Auditoría Médica, sede en Quito.
- Jaime A. Benítez Kellendonk, Médico Cirujano, de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Trabaja en SOLCA, Residente Asistencial, sede en Quito.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

La realización del presente artículo por tratarse de un caso clínico no representó una inversión económica para ninguno de los autores y colaboradores.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Bajo el consentimiento verbal del paciente fueron tomadas las fotografías, al tratarse de un paciente que no puede ser fácilmente identificable no se realizó consentimiento escrito.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

No existe conflicto de intereses por parte de los autores y colaboradores en el presente artículo.

ABREVIACIONES

PV: pénfigo vulgar

HLA-DRW4: complejo HLA de clase II

Dsg: desmogleínas

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castellanos A, Guevara E. Pénfigo Vulgar. *Dermatología Revista Mexicana*. 2011; 55(2): 73-83
2. Aldama A, Rivelli V, Martínez L, Perín D, Guglielmo C, Mendoza G. Pénfigo vulgar. Casuística del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional. *Revista Nacional (Itauguá)*. 2011; 3(2): 30-35
3. Matos Cruz R, Bascones Martínez A. Pénfigo: Una revisión de la literatura. *Avances en Odontología*. 2009; 25(2): 67-82
4. Nunes L, Moresco R, Marley G, Da Silva C, Pérez M. Pénfigo vulgar - Caso clínico. *Avances en Odontología*. 2005; 21(4): 189-193
5. Herrera I, Miranda J. Pénfigo Vulgar. Criterios Actuales. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2009; 8(5): 45-51
6. Irají F, Faghihi G, Hossein A. The efficacy of acyclovir in treatment of the pemphigus vulgaris. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2013; 18(11): 976-978
7. Abordaje terapéutico dermatológico ambulatorio del pénfigo vulgar en adultos (Internet). 2013. Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>
8. Chiapa M, Becher I. Pénfigo vulgar: una revisión de la inmunopatología. *Bioquímica*. 2007; 32(3): 100-108
9. Camacho F, López P, Bernejo A. Pénfigo vulgar. Presentación de catorce casos y revisión de la literatura. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2005; 10(28): 2-8
10. Capellán E, Sánchez E, Martínez D. Pénfigo seborreico infantil. *Revista Dominicana de Dermatología*. 2012; 39(1): 32-35
11. Flores E. Tratamiento del Pénfigo. *Revista Científica*. 2008; 6(1): 28-31
12. Benjamin D, Murrell D. Management of pemphigus. *F1000 Prime Reports*. 2014; 6:1-9
13. Gil E, Gubiani M, Madrid M, Romagnoli L, Pinardi B. Pénfigo vegetante tipo Hallopeau: comunicación de un caso. *Archivos Argentinos de Dermatología*. 2012; 62: 244-247